En ligne sur
www.larevuedupraticien.fr

vidéo

son

images

diaporama

animation

Vaccination contre le virus de l'hépatite B en France

Joël Gaudelus*

Malgré les recommandations, la couverture vaccinale contre l'hépatite B (pour trois doses reçues) a peiné à progresser jusqu'en 2004 dans notre pays, où elle ne dépassait pas 30 % chez les nourrissons de 2 ans contre au moins 90 % en Espagne, en Italie, au Portugal et en Allemagne. Le remboursement du vaccin hexavalent en France a permis d'améliorer franchement cette couverture.

Ce qui est nouveau

Le remboursement du vaccin hexavalent (diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, *Hæmophilus* b, hépatite B), les données épidémiologiques françaises (280 000 porteurs chroniques du virus B dont la moitié l'ignore, 1 300 décès par an), et une modification de la perception de ce vaccin à la fois par les médecins et les familles sont à l'origine d'une franche augmentation de la couverture vaccinale contre l'hépatite B chez le nourrisson.

Jusqu'en 2008, environ 30 % des nourrissons étaient vaccinés, alors que fin 2009 ces derniers avaient reçu au moins une dose de vaccin avant l'âge de 6 mois dans 76 % des cas.

La couverture vaccinale des adolescents vis-à-vis de l'hépatite B reste basse.

On estime à 2 milliards le nombre de personnes infectées par le virus de l'hépatite B (VHB) dans le monde et à plus de 350 millions les porteurs chroniques de l'antigène HBs. La France est un pays de faible endémicité de l'infection par le virus de l'hépatite B, avec une prévalence de l'antigène HBs dans la population générale estimée à 0,65 %, une incidence annuelle de 4,1 pour 100 000 habitants et un taux de mortalité imputable estimé à 2,2/100 000. L'Organisation mondiale de la santé a recommandé dès 1992 une vaccination généralisée contre l'hépatite B, y compris dans les pays de faible endémicité. En 2005, 82 % des pays avaient introduit la vaccination universelle, et en 2007 au moins 55 % de la population d'enfants dans le monde recevaient au moins trois doses de vaccin.[1] En France, cette vaccination d'abord introduite chez les professionnels de santé et les personnes à risque a été recommandée chez les nourrissons en 1995.[2]

Épidémiologie de l'hépatite B

L'hépatite B a une forte prévalence globale. Deux milliards d'individus sur la planète ont été infectés par le virus de l'hépatite B, et parmi eux 350 millions ont une hépatite B chronique qui sera source de décès par cirrhose ou hépatocarcinome dans un quart des cas.[3] Chaque année dans le monde, 500 000 à 1 200 000 décès sont imputables à des complications de l'infection par le virus de l'hépatite B. La répartition de la maladie est très inégale entre les continents, les deux foyers principaux de l'infection étant l'Asie et l'Afrique sub-saharienne.

Des inégalités de prévalence de l'infection sont observées en Europe, avec des taux se situant entre 0,2 et 0,5 % en Europe du Nord, de l'Ouest et centrale et des taux variant entre 2 et 7 % dans les pays d'Europe de l'Est comme la Roumanie ou de la Méditerranée (Espagne, Italie, Grèce). La France se situe dans une zone de prévalence basse, mais l'hépatite B demeure un problème de santé publique dans notre pays. L'hépatite B est désormais une maladie à déclaration obligatoire, et les données épidémiologiques dont on dispose laissent penser qu'en France 3,1 millions d'adultes de 18 à 80 ans ont été infectés par le virus

* Service de pédiatrie, université Paris-XIII, hôpital Jean-Verdier, AP-HP, 93140 Bondy joel.gaudelus@jvr.aphp.fr

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

de l'hépatite B au cours de leur vie.[4] La prévalence de l'antigène HBs estimée en 2004 était de 0,65 %, plus de 280 000 adultes étaient porteurs chroniques de cet antigène, dont la moitié d'entre eux l'ignorait. Le taux de mortalité se situe autour de 2,2 pour 100 000 personnes, avec près de 1 330 décès attribués au virus de l'hépatite B en 2001. Chaque année 2 500 à 3 000 formes aiguës de l'infection surviennent dont 7 % chez des enfants âgés de 11 à 15 ans.

Le virus de l'hépatite B est facilement transmissible, et les facteurs de risque les plus fréquemment identifiés sont les comportements sexuels à risque (36 %), les voyages en pays de moyenne ou de forte endémie (22 %), un contact familial (8 %), la vie en institution (4,5 %) ou encore l'usage de drogues (2,3 %). Dans 30 % des cas, aucune cause de transmission n'est décelée.

Recommandations vaccinales françaises

Évolution des recommandations

Dès 1982, la vaccination est recommandée pour les professionnels de santé. En 1984, le vaccin est remboursé par la Sécurité sociale et ses indications élargies aux populations à risque. En 1991, le vaccin devient obligatoire pour les professionnels exposés. Le dépistage de l'antigène HBs est systématique au sixième mois de grossesse dès 1992, et le remboursement du vaccin est généralisé en 1994. Un programme de vaccination en trois doses (0, 1, 6) est alors développé chez les préadolescents en classe de sixième. En 1995, la vaccination est recommandée chez les nourrissons et les préadolescents. En 1998, la vaccination en milieu scolaire a été suspendue.

Recommandations actuelles[5]

La politique de vaccination contre l'hépatite B en France repose sur deux stratégies :
– l'identification et la vaccination des personnes à risque élevé d'exposition ;
– et dans la perspective de contrôle à plus long terme de l'hépatite B, la vaccination des nourrissons et le rattrapage des enfants et adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus.

Le Haut Conseil de santé publique/Comité technique des vaccinations (HCSP/CTV) recommande que la vaccination continue de s'appliquer en priorité à tous les nourrissons et que le rattrapage de la vaccination contre l'hépatite B soit poursuivi chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus. Tout enfant ou adolescent âgé de moins de 16 ans, non antérieurement vacciné, devrait se voir proposer la vaccination contre l'hépatite B à l'occasion d'une consultation médicale ou de prévention.

Vaccination des nourrissons (*v.* encadré, page 1375)

Pour les adolescents âgés de 11 à 15 ans révolus, non antérieurement vaccinés, la vaccination est réalisée soit par le schéma classique à trois doses rappelé ci-dessus, soit par un schéma à deux doses avec un des deux vaccins ayant l'autorisation de mise sur le marché pour cette indication (Engerix B 20 µg ou GenHevac B Pasteur 20 µg) en respectant un intervalle de 6 mois entre les deux doses et en l'absence de risque élevé d'infection par le virus de l'hépatite B dans les 6 mois qui séparent les deux injections (*v.* tableau).

TABLEAU **Personnes à risque élevé d'exposition**

Enfants et adultes accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées, ou dans les institutions psychiatriques
Personnes exposées à des relations sexuelles avec des partenaires multiples
Toxicomanes utilisant des drogues parentérales
Voyageurs ou résidents dans des pays de moyenne ou de forte endémie
Personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives ou itératives
Personnes vivant dans l'entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B (famille vivant sous le même toit)
Partenaires sexuels d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B

En population générale, le schéma recommandé est 0, 1, 6 mois avec un intervalle d'au moins un mois entre la première et la deuxième injection et un intervalle compris entre 5 et 12 mois entre la deuxième et la troisième injection. Cette troisième injection et le respect d'un intervalle d'au moins 4 à 5 mois sont fondamentaux, car ils déterminent l'installation de la mémoire immunitaire.

Il faut ajouter à ces recommandations générales :

• *les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs ;* la vaccination doit être pratiquée à la naissance selon un schéma en trois injections et avec un vaccin autre que HBVax-PRO 5 µg, associée à l'administration d'immunoglobulines antiHBs en un autre site ; un schéma à quatre doses est recommandé pour les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2 kg ; il est recommandé de faire une recherche de l'antigène HBs et un titrage des anticorps antiHBs à partir de 9 mois et si possible 1 à 4 mois après la dernière dose vaccinale ;

• *les adultes à risque élevé d'exposition* (*v.* tableau)

La pratique de rappels systématiques n'est pas recommandée ; cette recommandation ne s'applique pas aux patients insuffisants rénaux chroniques dialysés, ni aux patients immunodéprimés exposés au risque chez qui une sérologie annuelle est recommandée.

Enfin, l'article L3111-4 du code de la santé publique rend obligatoire la vaccination contre l'hépatite B pour les personnes exerçant une activité professionnelle les exposant à des risques de contamination dans un établissement ou organisme de soins ou de prévention, public ou privé.

Évolution de la couverture vaccinale

Plus de 75 millions de doses avaient été vendues fin 1997 en France. Si dans un premier temps, le taux de couverture vaccinale des adolescents a été satisfaisant, puisque de l'ordre de 70 % d'entre eux ont été vaccinés dans les années 1994-1998, le taux

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

de couverture vaccinale n'a jamais dépassé 30 % chez les nourrissons (contre plus de 90 % dans les pays environnants et d'épidémiologie comparable [Espagne, Italie, Portugal, Allemagne]),[6] et ce sont en fait des adultes jeunes, tranche d'âge dans laquelle se révèle la sclérose en plaques, qui se sont fait vacciner.

On estime qu'environ 33 millions de personnes ont été vaccinées en France (plus de 98 millions de doses vendues, tous vaccins contre le VHB confondus) dont environ 10 millions d'enfants âgés de 15 ans ou moins (3,1 millions de nourrissons).

Décroissance puis stabilisation

L'évolution des chiffres de vente montre une décroissance de la vaccination de 1995 à 1999, puis une stabilisation aux alentours de 2,5 millions de doses vendues par an les six années suivantes. Le chiffre de l'année 2005 est estimé à 2,2 millions de doses vendues, soit environ 750 000 personnes vaccinées sur la base de trois injections vaccinales. L'estimation du nombre d'enfants âgés de 15 ans ou moins vaccinés en 2005 est de 360 000, dont 280 000 nourrissons. En 2006, le nombre total de doses vaccinales prescrites chez les moins de 15 ans était de 1,2 million, soit une progression de 20 %.[7]

Une estimation de l'impact épidémiologique de la vaccination contre l'hépatite B des enfants a été effectuée en 2008 en France.[8] L'Institut de veille sanitaire (InVs) a estimé que chez les enfants vaccinés entre 1994 et 2007 environ 20 000 nouvelles infections, 8 000 hépatites aiguës, 800 infections chroniques et 40 hépatites fulminantes ont été évitées. Les résultats reflètent en grande partie la couverture vaccinale élevée obtenue entre 1994 et 1997 chez les adolescents (estimée à 76 % chez les enfants de 11 ans et à 65 % chez les adolescents plus âgés). L'InVs attirait l'attention sur le fait qu'en l'absence d'augmentation de la couverture vaccinale chez l'enfant (alors à 38 % chez les nourrissons et de l'ordre de 40 % chez les préadolescents), les chiffres ne se maintiendraient pas à la hauteur des cas mentionnés ci-dessus, dans la mesure où les enfants ayant bénéficié des couvertures vaccinales élevées, atteintes entre 1994 et 1997, allaient quitter la tranche d'âge des 20-29 ans, période de risque maximal d'infection par le virus de l'hépatite B.[8]

Chez le jeune enfant, les données les plus récentes sont cependant encourageantes

L'outil de base utilisé pour estimer la couverture vaccinale par le vaccin contre le virus de l'hépatite B chez le jeune enfant est le certificat de santé du 24e mois. Les couvertures hépatite B une dose et trois doses à 24 mois étaient respectivement de 50,6 et 41,9 % en 2007.[9] Les couvertures trois doses étaient hétérogènes selon les départements allant de 12,8 à 85,5 % en 2007. La proportion de départements, où la couverture vaccinale de l'hépatite B était supérieure à 50 % a augmenté entre 2004 et 2007, passant de 17,5 à 24,2 %. L'analyse multivariée montre que les enfants dont les mères étaient âgées de plus de 25 ans à l'accouchement étaient moins souvent correctement vaccinées que les enfants dont les mères étaient plus jeunes ($p < 0,01$). La couverture vaccinale est significativement plus élevée en Île-de-France, et chez les enfants dont le certificat de santé a été rempli en centre de protection maternelle et infantile ou dans un autre lieu (hôpital…) que ceux dont le certificat a été rempli dans un cabinet médical privé ($p < 0,001$). De nouvelles données (non publiées) réalisées à partir des remboursements de vaccin par l'Assurance maladie indiquent que cette couverture vaccinale continue à progresser en 2008 à la suite de l'admission au remboursement du vaccin hexavalent (diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, *Hæmophilus* b, hépatite B) : la proportion d'enfants nés en 2008 qui avaient commencé la vaccination contre l'hépatite B à l'âge de 6 mois était de 55 %, soit environ deux fois supérieure à celle des enfants du même âge nés en 2004.

Un observatoire des vaccinations infantiles nommé Vaccinoscopie visant à évaluer le taux de couverture vaccinale en France a été créé en 2007. Une évaluation s'est déroulée fin 2008 puis fin 2009 par l'intermédiaire de l'Institut des mamans, auprès de 7 000 mères qui ont relevé, à partir des carnets de santé, toutes les vaccinations faites à leurs enfants ainsi que leurs dates. Fin 2009, la vaccination contre l'hépatite B a été débutée chez 76,1 % des nourrissons avant l'âge de 6 mois.[10] La couverture vaccinale (au moins une dose) a progressé de près de 23 points (passant de 53,5 en 2008 à 76,1 % en octobre 2009). La mise en route de la vaccination avant 6 mois est passée de 32,5 % en février 2008 à 76,1 % en octobre-novembre 2009, soit un gain de plus de 40 points. Cette augmentation du taux de couverture vaccinale de l'hépatite B est très liée au remboursement du vac-

POUR LA PRATIQUE

- L'utilisation du vaccin hexavalent en primovaccination contenant les antigènes diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, *Hæmophilus* b, et hépatite B selon un schéma vaccin hexavalent à 2 et 4 mois, pentavalent à 3 mois et à nouveau hexavalent à 16-18 mois depuis son remboursement a permis d'augmenter la couverture vaccinale à 75 % chez le nourrisson.
- Ce vaccin peut être effectué le même jour, en 2 points séparés, que le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent à 2 et 4 mois et que la seconde injection du vaccin rougeole-oreillons-rubéole à l'âge de 16-18 mois (entre les deux, à 12 mois, l'enfant aura reçu le même jour, en 2 points séparés, le rappel Prevenar 13 et la première injection du vaccin rougeole-oreillons-rubéole).
- Le taux de couverture vaccinale des adolescents pour l'hépatite B est trop bas, inférieur à 50 %. Tout adolescent non vacciné antérieurement devrait se voir proposer cette vaccination. L'adolescent peut être vacciné, entre 11 et 15 ans révolus, selon un schéma à trois doses (0, 1, 6 mois) ou un schéma à deux doses (0, 6 mois) en utilisant les vaccins ayant l'AMM dans cette indication, qui contiennent 20 µg d'antigène HBs, et en dehors des populations à risque immédiat élevé.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

cin hexavalent (mars 2008) qui permet d'éviter une injection supplémentaire répétée trois fois, mais aussi à une modification de la perception de la maladie et du vaccin de la part des familles et des médecins.

Dans l'enquête Vaccinoscopie, les mères ont été invitées à donner leur perception de la vaccination et des maladies à prévention vaccinale, notamment de l'hépatite B.[11] Concernant la vaccination en général, la grande majorité des mères (77,6 %) sont *« plutôt pour vacciner contre toutes les maladies dangereuses ou graves s'il existe des vaccins »* et 21,2 % sont *« plutôt pour minimiser le nombre des vaccins »*. La proportion de mères opposées à tous les vaccins est très faible (0,2 %). Concernant la vaccination contre l'hépatite B, 8 mamans sur 10 interrogées la jugent utile (34 %) ou indispensable (47 %) ; 87 % d'entre elles sont convaincues de la gravité des complications de l'hépatite B. Malgré tout, leurs connaissances sur cette maladie sont souvent floues, notamment à propos de la fréquence de l'hépatite B dans la population générale et de ses modes de transmission.

Cette enquête, comme beaucoup d'autres, témoigne du rôle déterminant du médecin (pédiatre ou généraliste) dans la décision que prend une mère de vacciner ou non son enfant. Près de 9 fois sur 10, le médecin intervient dans la décision. La population générale partage les craintes des médecins, lesquels sont sujets aux mêmes influences médiatiques que le public et peuvent être influencés par les craintes de leurs patients, tout particulièrement s'ils se sentent insuffisamment informés.[12] La France est le seul pays à avoir vécu la polémique à propos du vaccin contre l'hépatite B, très vraisemblablement parce que nous sommes le seul pays à avoir vacciné massivement (sans l'avoir voulu et en dehors des recommandations) dans une tranche d'âge (adultes jeunes) qui correspond à la révélation des maladies auto-immunes. Neuf études chez l'adulte et trois études chez l'enfant n'ont pas démontré d'association entre la vaccination contre l'hépatite B et les maladies aiguës démyélinisantes.[7] Par ailleurs, cette vaccination est fortement immunogène chez le nourrisson et assure une protection durable. Enfin, des données épidémiologiques françaises sont disponibles, ce qui permet de mieux appréhender la réalité.

Conclusion

Les données épidémiologiques françaises mettent en évidence la nécessité d'une prévention efficace contre l'infection par le virus de l'hépatite B. Seule la vaccination permet cette prévention à grande échelle dont l'objectif à terme est l'élimination du virus. La vaccination du nourrisson fait partie de cette stratégie d'élimination à condition que la couverture vaccinale soit élevée. Les données les plus récentes témoignent d'une augmentation franche du taux de couverture vaccinale chez le nourrisson due au remboursement du vaccin hexavalent et à une modification de la perception de la maladie et du vaccin par les familles et les médecins. Cette augmentation doit se confirmer. Cette stratégie doit être complétée par le rattrapage des enfants et des adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus qui n'auraient pas été vaccinés, ce qui est le cas actuellement de près d'un enfant sur deux. Le Plan hépatite 2009-2012 devrait renforcer l'adhésion des professionnels de santé et des parents à la vaccination. •

L'auteur déclare participer et avoir participé à des interventions ponctuelles : action de formation pour les entreprises Sanofi Pasteur, GSK, Wyeth-Pfizer.

SUMMARY **Immunization against hepatitis B virus in France**

Vaccine coverage against hepatitis B has really increased in French infants since march 2008, date of reimbursement of hexavalent vaccine. At the end of year 2009, 76 % of infants have received at least one dosage of hepatitis B vaccine before the age of 6 months. On the contrary until the beginning of year 2008 only 30 to 40 % have been vaccinated. Altogether with the reimbursement we have to take into account, knowledge of French epidemiological data, 280 000 chronic carrier of hepatitis, whom half of them does not know her state and 1 300 deaths each year, and a change in the opinion by physicians and families. If this result can be considered as good, vaccine coverage of adolescents is not good, about 50 % and need to be increased. All non vaccinated adolescent would have the opportunity to be vaccinated. Adolescent can be vaccinated between 11 and 15 years old with a 3 dosages schedule (0, 1, 6 months) or a 2 dosages schedule (0,6 months) with vaccines which contain 20 microgrammes Ag HBs.

RÉSUMÉ **Vaccination contre le virus de l'hépatite B en France**

Le taux de couverture vaccinale du vaccin contre l'hépatite B s'est franchement amélioré chez le nourrisson depuis mars 2008, date du remboursement du vaccin hexavalent. À la fin de l'année 2009, 76 % des nourrissons âgés de 6 mois avaient reçu au moins une dose de ce vaccin alors que jusqu'au début 2008, le taux de couverture vaccinale ne dépassait pas 30 à 40 %. À l'effet du remboursement, il faut ajouter l'existence de données épidémiologiques françaises : 280 000 porteurs chroniques du virus B dont la moitié l'ignore et 1 300 décès par an et une modification de la perception de ce vaccin par les médecins et par les familles. Si ce résultat peut être considéré comme satisfaisant, le taux de couverture vaccinale des adolescents est encore trop faible, de l'ordre de 50 %, et nécessite d'être augmenté. Tout adolescent non vacciné antérieurement doit se voir proposer ce vaccin. L'adolescent peut être vacciné, entre 11 et 15 ans révolus selon un schéma classique en trois doses (0, 1, 6 mois) ou en deux doses (0, 6 mois) à condition d'utiliser les vaccins dosés à 20 µg d'antigène, ayant l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

RÉFÉRENCES

1. **Pollard A.** Hepatitis B vaccination. BMJ 2007;335:950.
2. **Denis F, Abitbol V, Aufrere A.** Évolution des stratégies vaccinales et couverture vaccinale contre l'hépatite B en France, pays de faible endémie. Med Mal Inf 2004;34:149-58.
3. **Pol S.** L'hépatite B demeure un problème de santé publique en France. Arch Pediatr HS 2010;17:1-5.
4. **Antona D, Letort MJ, Levy-Bruhl D.** Estimation du nombre annuel de nouvelles infections par le virus de l'hépatite B en France 2004-2007. BEH 2009;20/21:196-9.
5. Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2010 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. BEH 2010;14/15:121-71.
6. WHO-UNICEF estimates of HepB3 coverage. http://www.who.int/vaccines/globalsummary/immunization/timeseries/tswucoverageheplz.htm
7. **Gaudelus J.** Vaccin hépatite B et affections aiguës démyélinisantes dont la sclérose en plaques. Med Enf 2008;28:418-23.
8. Avis du Haut Conseil de santé publique (HCSP) relatif à la vaccination contre l'hépatite B du 2 octobre 2008. http://www.hcsp.fr
9. **Fonteneau L, Guthmann JP, Collet M, Vilain A, Herbet JB, Levy-Bruhl D.** Couverture vaccinale hépatite B chez l'enfant estimée à partir des certificats de santé du 24e mois, France, 2004-2007. BEHWeb 17 mai 2010;1. http://www.invs.sante.fr/behweb/2010/01/pdf/a-2.pdf
10. **Gaudelus J, Cohen R, Lepetit H, Ledanvic M.** Vaccinoscopie : évolution des couvertures vaccinales chez le jeune enfant 2008-2009. Med Enf 2010;30:140-5.
11. **Gaudelus J, Cohen R, Lepetit H, Caignier C.** Vaccinoscopie : de la perception des mères à la couverture vaccinale. Med Enf 2009;29,397-401.
12. **Balinska MA, Léon C.** Opinions et réticences face à la vaccination. Rev Med Interne 2007;28:28-32.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN